

IAP9 Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2005

**WRITTEN COMMUNICATION
OF INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International Application No. PCT/RU 2004/000208

V. Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | |
|-------------------------------|--------------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims <u>1—5</u> | YES |
| | Claims <u> </u> | NO |
| Inventive step (IS) | Claims <u>1,3—5</u> | YES |
| | Claims <u>2</u> | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims <u>1—5</u> | YES |
| | Claims <u> </u> | NO |

2. Citations and explanations supporting such statement:

D1 RU 2196602 C1
 D2 RU 2124022 C1
 D3 US 5811460 A
 D4 US 6204391 A
 D5 US 2003027880 A

In D1 an agent is described for inhibiting HIV and CMV infections and a method for inhibiting them. As the agent for inhibiting use is made of compounds based on amino acid or dipeptide derivatives of fullerene. Sodium salts of fullerene-monoamino-caproic and fullerene-monoamino-butyric acids are used as the fullerene amino acid derivative. The method for preparing fullerene derivatives consists in adding to a solution of fullerene in o-dichlorobenzene an aqueous solution of sodium salt or potassium salt of an amino acid (in particular, of aminocaproic, aminobutyric acid, etc.) and 18-crown-6, washing with water, and obtaining a derivative in the form of a solid powder-like substance.

Known from D2 is a synthesis of N-(monohydro)-fullerene-aminocaproic acid $\text{HC}_{60}\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$. For producing this compound, to a solution of 0.03 g (0.0414 mmole) of fullerene in o-dichlorobenzene an aqueous solution of 0.0498 (2.07 mmole) of potassium salt of aminocaproic acid and 0.5465 g (2.07 mmole) of 18-crown-6 in the ratio of 1:1 are added. The amount of the amino acid must exceed the amount of fullerene by 50 times. The reaction mass is stirred for 6—8 hours at 60°C. The solvents are distilled off, the residue is treated with a saturated NaCl solution and washed with water.

D3—D4 describe water-soluble derivatives of fullerene (C60) having antiviral properties, which are used for inhibiting human retroviral infections.

From D5 it is known to use polyethylene glycols as solubilizers.

Form PCT/ISA/237 (Section V)(January 2004)

BEST AVAILABLE COPY

WRITTEN COMMUNICATION OF INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International Application No. PCT/RU 2004/000208

BEST AVAILABLE COPY

Additional sheet

D5 relates to water-soluble fullerene derivatives which have substituents which contain one or more amino groups, amino cationic groups, and which modulate the activity of NOS synthetase and/or of calmodulin, and also to a method of inhibiting the activity of NOS by contacting one or more fullerene derivatives with cells or tissues, which inhibit the NOS activity.

Claims 1, 3—5 meet the criteria of "novelty" and "inventive step" on the strength of the fact that from the state of the art (D1—D5) no agent is known or obvious for inhibiting the reproduction of membrane viruses, which comprises a water-soluble compound of fullerene-polycarboxylic anions of the general formula presented in claim 1. The agent has been prepared by virtue of the nucleophilic addition of an amino acid to fullerene via several double bonds with the number of two and more amino acids. The compound has better solubility in water as against analogs, which feature ensures high effectiveness of action on infected cells, as well as low toxicity, and makes the compound suitable for use in pharmaceutical compositions (claims 3—4) in treating diseases caused by HIV/AIDS, herpes infections, virus hepatitis type C for suppressing the reproduction of membrane viruses (claim 5).

Claim 2 is directed to several variants of a method of preparing an agent for inhibiting the reproduction of membrane viruses. The prior art most relevant to the claimed method is the method of preparing a fullerene derivative, disclosed in D2. One of the variants of the proposed method, which contemplates using 8-crown-6 as the solubilizer, differs from the method known from D2 in that the amount of the amino acid must exceed the amount of fullerene by more than 50 times, while in D2 a 50-fold excess of an amino acid is used. However, it is obvious to one skilled in the art that with an excess slightly over 50-fold, e.g., with the 50.1-fold excess, the method will give a compound known from D2. For this reason claim 2 in such variant of the method does not meet the criterion of "inventive step".

As regards the rest of the distinctive features of the method, from D1a method is known of using an amino acid in the form of sodium salt, and from D5 it is known to use polyethylene glycols as solubilizers. On these grounds claim 2 with respect to other variants does not meet the criterion of "inventive step" either.

The invention according to claims 1—5 is industrially applicable.

**ПИСЬМЕННОЕ СООБЩЕНИЕ
МЕЖДУНАРОДНОГО ПОИСКОВОГО ОРГАНА**

Номер международной заявки:
PCT/RU 2004/000208

Раздел V Утверждение в соответствии с Правилom 43 bis.1(a)(i) в отношении новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение

1. Утверждение

| | | | |
|--------------------------------|--------|-------|-----|
| Новизна (N) | Пункты | 1-5 | ДА |
| | Пункты | | НЕТ |
| Изобретательский уровень (IS) | Пункты | 1,3-5 | ДА |
| | Пункты | 2 | НЕТ |
| Промышленная применимость (IA) | Пункты | 1-5 | ДА |
| | Пункты | | НЕТ |

2. Ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение:

Д1: RU 2196602 C1
 Д2: RU 2124022 C1
 Д3: US 5811460 A
 Д4: US 6204391 A
 Д5: US 2003027870 A

В Д1 описано средство для ингибирования ВИЧ и ЦМВ-инфекций и способ их ингибирования. В качестве средства для ингибирования применяют соединения на основе аминокислотных или дипептидных производных фуллерена. В качестве аминокислотного производного фуллерена использованы натриевые соли фуллеренмоноаминокапроновой и фуллеренмоноаминомасляной кислот. Способ получения производных фуллерена заключается в добавлении к раствору фуллерена в о-дихлорбензоле водного раствора натриевой или калиевой соли аминокислоты (в частности, аминокaproновой, аминомасляной и др.) и 18-краун-6, промывании водой и получении производного в виде твердого порошкообразного вещества.

Из Д2 известен синтез N-(моногидро)-фуллеренаминокапроновой кислоты $\text{HC}_{60}\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$. Для его получения к раствору 0,03 г (0,0414) фуллерена в о-дихлорбензоле добавляют водный раствор 0,498 (2,07 ммоль) калиевой соли аминокaproновой кислоты и 0,5465 г (2,07 ммоль) 18-краун-6 в соотношении 1:1. При этом количество аминокислоты превышать количество фуллерена в 50 раз. Реакционную массу перемешивают 6-8 часов при 60°C. Растворители отгоняют, остаток обрабатывают насыщенным раствором NaCl и промывают водой.

Д3 -Д4 описывают водорастворимые производные фуллерена (C60), имеющие антивирусные свойства, которые используют для ингибирования ретровирусных инфекций человека.

Из Д5 известно использование полиэтиленгликолей в качестве солюбилизаторов.

Дополнительный лист

Д5 касается водорастворимых производных фуллерена, которые имеют заместители, содержащие одну или более амино групп, амино катионных групп, и которые модулируют активность NOS синтазы и /или калмодулина, а также способа ингибирования NOS активности контактированием одного или более производных фуллерена с клетками или тканями, которые ингибируют NOS активность.

Пункты 1,3-5 соответствуют критериям «новизна» и «изобретательский уровень», на основании того, что из уровня техники (Д1-Д5) неизвестно и неочевидно средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов представляющее собой водорастворимое соединение фуллеренполикарбонатов анионов, общей формулы, представленной в п.1. Средство получено за счет нуклеофильного присоединения к фуллерену аминокислоты по нескольким двойным связям с количеством двух и более аминокислот. Соединение обладает лучшей растворимостью в воде в отличие от аналогов, что обеспечивает высокую эффективность воздействия на инфицированные клетки и низкую токсичность и используется в фармацевтических композициях (п.п.3-4) при лечении заболеваний, вызванных ВИЧ/СПИД, герпес-инфекциями, вирусным гепатитом С для подавления репродукции оболочечных вирусов (п.5).

В пункте 2 заявлено несколько вариантов способа получения средства для ингибирования репродукции оболочечных вирусов. Наиболее близким аналогом заявленному способу является способ получения производного фуллерена, раскрытый в Д2. Один из вариантов заявленного способа, предполагающий использование в качестве солубилизатора 18-краун-6 отличается от известного из Д2 способа только тем, что количество аминокислоты должно превышать количество фуллерена более чем в 50 раз, тогда как в Д2 используют 50-кратный избыток аминокислоты. Однако, специалисту является очевидным, что при незначительном превышении 50-кратного избытка, например при избытке в 50,1 раз, получится соединение известное из Д2. На основании этого, пункт 2 в таком варианте не соответствует критерию «изобретательский уровень».

Что касается остальных отличительных признаков способа, то из Д1 известен способ получения аминокислотного производного фуллерена с использованием аминокислоты в виде натриевой соли, а из Д5 известно использование полиэтиленгликолей в качестве солубилизаторов.. На основании этого, пункт 2 в отношении других вариантов также не соответствует критерию «изобретательский уровень».

Изобретение по п.п. 1-5 является промышленно применимым.

BEST AVAILABLE COPY